

Krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség

– Egy újraértelmezett klinikai entitás a hepatológiában

Tornai Tamás dr., Papp Mária dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

Correspondence: papp.maria@med.unideb.hu

A krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség (acute-on-chronic liver failure, ACLF) a májműködés akut rosszabbodásával járó újra definiált klinikai szindróma. A krónikus májbetegség bármely stádiumában kialakulhat, egyértelműen különböző entitás mind az egészséges májban kialakuló akut májelégtelenségtől (ALF) mind pedig a májcirrózis krónikus rosszabbodásától. Kialakulása általában egy kiváltó tényezőhöz köthető, amelynek eredményeképpen a máj és különféle extrahepatikus szerv(ek) működése rapidan elégtelenné válik magas rövid távú halálozást eredményezve. Az ACLF gyakori, a hospitalizált májcirrózisos betegek 24-40%-ában alakul ki. A kórkép patofiziológiai jellegzetessége a szisztémás gyulladás és az infekciókra való fokozott fogékonyság. Az új diagnosztikus és prognosztikus pontrendszerek alkalmazása lehetővé teszi az ACLF-es betegek pontos besorolását és a kórlefordítás előrejelzését. Az esetek egy jelentős részében a kórkép visszafordítható. Az ellátás során a kórkép gyors felismerése, a kiváltó tényezők azonosítása és kezelése, valamint a komplex intenzív szupportív kezelés kapnak fontos szerepet. A májátültetés hatékony kezelési mód lehet bizonyos válogatott esetekben. Az ACLF különálló klinikai és patofiziológiai entitásként való újraértelmezése jól meghatározott diagnosztikus és prognosztikus kritériumokkal elősegítheti új terápiás lehetőségek kifejlesztését és megelőzési stratégiák kidolgozását és így a magas halálozás csökkentését.

Kulcsszavak: májcirrózis, akut dekompenzáció, acute-on-chronic liver failure

Acute-on-chronic liver failure: a redefined clinical entity

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) has recently been recognised as a distinct clinical entity that differs from decompensated cirrhosis and acute liver failure. The syndrome can develop in one third of hospitalized patients with cirrhosis, but can occur in any stage of chronic liver disease as well. ACLF is usually related to a precipitating event that results in hepatic and/or extrahepatic organ failure(s), leading to high short-term mortality. Systemic inflammatory response and susceptibility to bacterial infections are characteristic pathophysiological features of ACLF. New diagnostic and prognostic scores were developed for better identification of patients at high risk for short-term mortality. A number of ACLF cases are potentially reversible. Rapid identification of the syndrome, early intervention according to the precipitating event, and complex supportive treatment are of major importance, however liver transplantation may be considered in selected cases. Redefining ACLF as a distinct pathophysiological entity may bring the development of new prophylactic and therapeutic approaches to achieve better survival in a frail group of patient.

Keywords: liver cirrhosis, acute decompensation, acute-on-chronic liver failure

Bevezetés

A májcirrózis természetes lefolyása során a betegség a krónikus májbetegségből egymást követő stádiumokon keresztül jut el a végstádiumú májbetegségig (ESLD, end-stage liver disease), amely májtranszplantáció nélkül a beteg halálához vezet. A krónikus rosszabbodás folyamata során, annak bármelyik klinikai stádiumában kialakulhat hirtelen, napok vagy hetek alatt, bekövetkező romlás (akut dekompenzáció – AD), amely felgyorsíthatja a betegség progresszióját és/vagy a beteg halálához vezethet, mintegy rövidre zárva a betegség lefolyását. A heveny rosszabbodás hátterében valamilyen akutan fellépő károsító hatás áll, ennek azonosítása azonban nem mindig lehetséges. Az (AD) epizód lezajlását követően a betegek mintegy harmada nem tér vissza a kiindulási klinikai állapotba, hanem a májelégtelenségük tovább romlik és egy vagy több extrahepatikus szerv működése is elégtelenné válik, amelynek kialakulása esetén a rövid távú halálozás meghaladja az 50%-ot. A szindróma krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség (acute-on-chronic liver failure – ACLF) néven vált ismertté a nemzetközi irodalomban. A májcirrózis heveny rosszabbodásában a bakteriális fertőzés igen fontos oki tényező, jelenlétében a halálozás mintegy négyszeresére emelkedik, függetlenül a májcirrózis súlyosságától (1). Az infekciós epizódok felismerése és időben történő kezelése ezért kiemelt jelentőséggel bír (2). Az infekciók kialakulásra leginkább veszélyeztetett csoportban (előrehaladott májelégtelenség) ugyanakkor mind a klinikai, mind pedig a laboratóriumi diagnosztika, nehézségekbe ütközik. Bizonyos betegségspecifikus jellegzetességek miatt a szisztémás gyulladásos válasz szindróma (SIRS)/szepszis egyes kritériumai nem alkalmazhatók (3), és az akutfázis-fehérvérjék értéke is korlátozottabb (4). A diagnózis felállításában mindenesetben a „gondolj rá és keresd elv”-nek kell érvényesülnie.

A szerzők a jelen összefoglalóban az ACLF konszenzus definícióját, diagnosztikus és prognosztikai kritériumait, valamint a kórkép patogenetikai folyamataival és kezelésével kapcsolatos új eredményeket tekintik át.

Definíció

A klinikai gyakorlatban már több mint egy évtizede ismert, hogy az AD és az ACLF egymástól különböző klinikai entitások, azonban egységes definíció nem született. A diagnosztikus kritériumok tanulmányonként változtak, és az ázsiai (APASL, 2009, 2014) (5, 6) valamint az európai-amerikai májkutató társaságok (EASL-AASLD, 2011) (7, 8) által meghatározott definíciók is jelentősen különböztek, amelyek feloldása konszenzus találkozó keretei között megtörtént (WCOG, 2014) (9). Döntést hoztak arról is, hogy az ACLF klinikai, laboratóriumi és patofiziológiai jellegzetességei alapján egyértelműen különböző entitás mind az egészséges májban kialakuló akut májelégtelenségtől (ALF), mind pedig az extrahepatikus szervelégtelenséggel nem társuló dekompenzált májcirrózistól. Ismertették a kiváltó károsító tényezőket és az időintervallumot pedig hetekben határozták meg, amelyen belül az extrahepati-

kus szervelégtelenség kialakulása hevenynek tekinthető. Újabb adatok alapján azonban ennek pontosítását tartják szükségesnek. A halálozás fokozott kockázatának időszakát 3 hónapban határozták meg annak alapján, hogy sebészeti beavatkozáson átesett kompenzált májcirrózisos betegek halálozásának kockázata ebben az időszakban fokozott (10). Az ACLF-szindróma diagnosztizálására és súlyosságának meghatározására pedig új, klinikai pontrendszerek használatát javasolták.

Az ACLF új definíciójának megszületése szempontjából mérföldkőnek számított az a 2, nagy esetszámú európai CLIF-CANONIC (11), és kanadai/amerikai NACSELD (12) multicentrikus prospektív obszervációs tanulmány, amelynek az volt a célja, hogy májcirrózisos betegekben meghatározza a sokszervi elégtelenség kialakulása szempontjából magas kockázatú csoportot. A CANONIC-tanulmányba AD miatt (jelentős heveny aszcites-felszaporodás, hepatikus encephalopathia, gasztrointesztinális vérzés és/vagy bakteriális fertőzés) kórházi felvételre kerülő májcirrózisos betegeket vontak be. Az ACLF diagnózisát előre definiált kritériumok alapján állították fel, mint szervelégtelenség jelenléte és 15%-ot meghaladó 28 napos mortalitás. A veseelégtelenség jelenléte a többi szervrendszer elégtelenségéhez képest egyértelműen magasabb mortalitással járt. Az extrahepatikus szervrendszer-elégtelenség fontosságát az is bizonyította, hogy az emelkedett szérum bilirubinszint esetén a mortalitás mindössze 4% volt, amennyiben ahhoz nem társult extrahepatikus szervrendszer-elégtelenség. A NACSELD-tanulmányba csak bakteriális infekció miatt hospitalizált májcirrózisos betegeket vontak be és a CANONIC-tanulmányéval megegyező eredményre jutottak: ≥ 2 extrahepatikus szervrendszer-elégtelenség jelenléte esetén találták magasnak a rövidtávú halálozást. A NACSELD-tanulmány mintegy bizonyította azt is, hogy májcirrózisban a sokszervi elégtelenség kialakulásában nemcsak a májelégtelenség, hanem a bakteriális infekció/szepszis is fontos tényező. Ezt támogató további adat, hogy májcirrózis betegekben sebészeti beavatkozást követően gyakori a hepatikus dekompenzáció és a többszervi elégtelenség kialakulása. A betegekben a halálukat megelőzően gyakran valamilyen infekció alakul ki (10).

Az ACLF tehát egy olyan szindróma, amely cirrózisos és nem cirrózisos krónikus májbetegségeknél alakul ki különféle károsító tényezők hatására, amelyek a májműködés akut rosszabbodását idézik elő, és egyrészt májelégtelenséghez vezetnek (sárgaság, INR megnyúlás) másrészt ezzel egyidejűleg egy vagy több extrahepatikus szervrendszer működése is elégtelenné válik, aminek következtében magas a 28 napon belüli, de egészen 3 hónapig is a halálozás. Tekintettel arra, hogy csak kevés jól megtervezett tanulmány eredménye áll egyelőre rendelkezésre, az ACLF fentiekben javasolt definíciója egy ún. konszenzus munkadefiníciónak tekintendő, és mindenképpen validálást igényel földrajzilag különböző populációkban, mind Keleten mind pedig Nyugaton. Ugyanakkor megteremti a lehetőséget, hogy egységes módon történhessen azon beteg kiválasztása, akiből adatgyűjtés szükséges a végleges definíció megalkotására.

A WCOG-konszenzus definíciójában a kompenzált és dekompenzált májcirrózisos betegek mellett a nem cirrózisos krónikus májbeteg is bekerültek, lehetővé téve így például a krónikus B-vírus- (HBV) fertőzött beteg bevonását is, akikben a vírusreplikáció reaktivációja vagy más, de-novo rákakódott hepatotróp vírusfertőzés (típusosan hepatitis A- vagy E-vírus), vagy a HBV ellenes gyógyszeres kezelés felfüggesztése vezet ACLF kialakulásához. A nem cirrótikus ACLF-nek (A-típus) az akut és szubakut ALF-tól való elkülönítése a klinikai tünetek alapján nem, csak a számottevő hepatikus fibrózis hisztopatológiai jelenléte alapján lehetséges. Az A-típusú ACLF további oki tényezői: rákakódott hepatotróp vírusfertőzés nem alkoholos steatohepatitisben és autoimmun hepatitisben, vagy gyógyszer-indukálta májkárosodás meglévő zsírmáj esetén. Diabéteszes betegekben gyakoribb a májelégtelenség kialakulása a nem diabéteszes betegekhez képest. Az ACLF B-típus az eddig kompenzált, míg a C-típus korábban vagy jelenleg is dekompenzált májcirrózisos betegekben alakul ki, leggyakrabban bakteriális infekció következtében. Egyéb kiváltó tényezők az akut vírusfertőzés, gyógyszerhatás, v. portae trombózis, alkoholos hepatitis, bakteriális infekció vagy sebészeti beavatkozás (1. ábra) (13). A kiváltó tényező, azonban nem mindig azonosítható.

Súlyosság

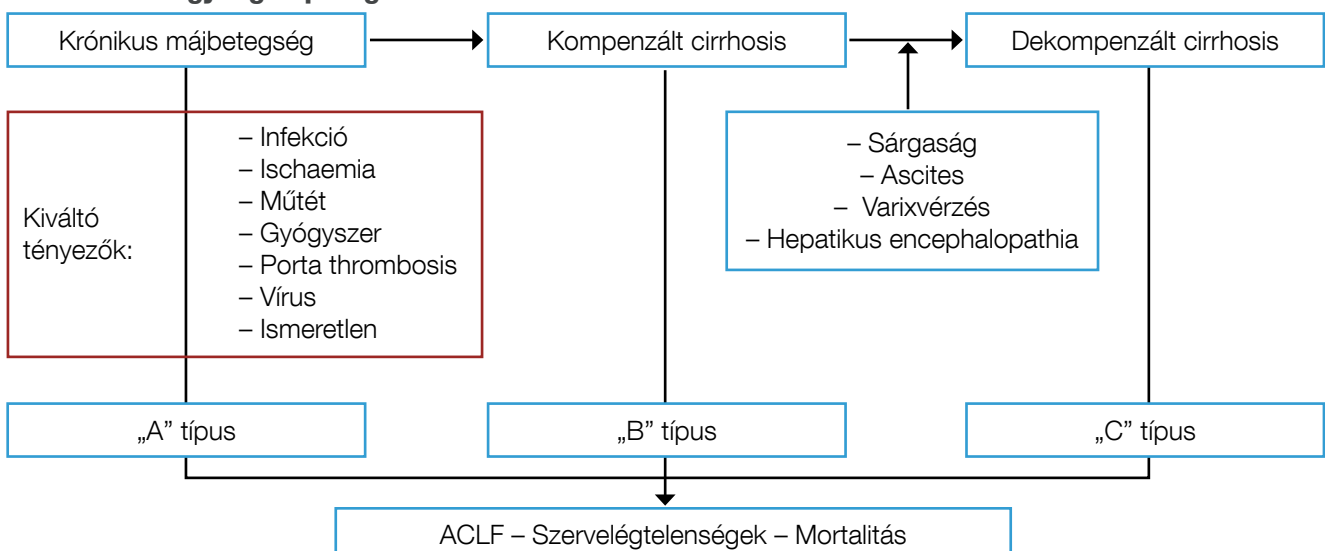
Jelenleg a különféle szervelégtelenségek meghatározására nem létezik az ACLF-re, mint önálló kórképre, specifikusan kidolgozott pontrendszer. Ismert, hogy az intenzív osztályokon rendszeresen használt SOFA-pontrendszert májcirrózisos betegekben alkalmazva a rövid távú mortalitás előrejelzésében megbízhatóbb, mint a májspecifikus pontrendszerek (Child–Pugh és MELD) (14). A hepatikus és a különféle extrahepatikus szervrendszer elégtelenségek kritériumai a CANONIC study-ban a módosított SOFA-pontrendszerrel (CLIF-SOFA) (11) történtek, amelyet később egyszerűsítettek (CLIF-C Organ Failure Score) (15) (1. táblázat). A CLIF-SOFA-pontrendszer klinikusok számára

könnyen használható. Hat szervrendszer működését összegzi: máj, vese, agy, vérárvadás, keringés és tüdő szem előtt tartva a cirrózisos betegcsoport néhány speciális vonatkozását. A pontrendszer alapján a betegek egy részében az ACLF megléte vagy hiánya a szervelégtelenségek számán alapul, amennyiben az 0, 2, 3 vagy több. Ha nincs szervelégtelenség (ACLF 0), 2 szerv elégtelensége esetén (ACLF 2), 3 vagy több szerv elégtelensége esetén (ACLF 3). Az 1 szervelégtelenség nem jelent automatikusan ACLF 1-et. Az izolált veseelégtelenség ($>176 \mu\text{mol/l}$) ACLF 1-nek tekintendő, azonban a máj, alvadási rendszer, a keringés és a tüdő működésének izolált zavara esetén csak abban az esetben, ha ahhoz veseműködési zavar (kreatinin: $133\text{--}176 \mu\text{mol/l}$) és/vagy alacsonyabb súlyosságú hepatikus encephalopathia (Grade 1/2) társul, egyébként ACLF 0-nak tartandó. Alátámasztva azt, hogy az egyes extrahepatikus szervrendszerek elégtelenségének a prognózis szempontjából eltérő a jelentősége. CLIF-C Szervelégtelenség Score esetén a 3 pont minden szervrendszer esetén szervelégtelenséget jelent, a vese kivételével, ahol már a 2 pont is.

Kórlefolyás és annak előrejelzése

Az ACLF előfordulása gyakori, az AD miatt hospitalizált májcirrózisos betegek 24–40%-a sorolható ide. A betegek kétharmadában már felvételtkor, egyharmadukban a kórházi bennfekvés során alakul ki a szindróma. A CANONIC-tanulmányban a 28 napos mortalitás 34%, míg a 90 napos mortalitás 51% volt, szemben az ACLF-vel nem szövődött AD-epizódok 1,9% és 9,5%-os mortalitásával. Mind a CANONIC, mind pedig a NACSEL-tanulmányból származó adatok is azt támasztják alá, hogy a szervrendszer-elégtelenség meghatározásának jelentősége van a kórlefolyás előrejelzésében. A CANONIC-tanulmányban az ACLF-csoporton belül 3 súlyossági fokozatot határoztak meg. A halálozás a szervrendszer-elégtelenségek számával arányosan nőtt, ≥ 3 szerv elégtelensége esetén 70% feletti volt. A leggyakoribb extrahepatikus szervelégtelenség a veseelégtelenség volt.

1. ábra: A különböző típusú krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség (ACLF) szindrómák egységes patogenezeise



A kórlefolyást tekintve a betegek mintegy 50%-a javult, 30% nem változott vagy fluktuáló lefolyást mutatott, míg 20%-a tovább romlott. Ez utóbbi betegcsoportban a halálozás 50% feletti volt, és a szervéltelenségek számával arányosan nőtt. Az első napokban észlelt betegséglefolyás jelentős mértékben határozta meg a kimenetelt, ami egyben azt is jelenti, hogy az ACLF felismerése és korai agreszív kezelése a túlélés javulását eredményezheti.

ACLF-es betegek kórlefolyásának előrejelzésére a CLIF-C Szervéltelenség Score, az életkor és a fehérvérsejtszám figyelembevételével egy matematikai pontrendszer került kidolgozásra, a CLIF-C ACLF Score (1. táblázat), amelyet összevetve az eddig használt májspecifikus pontrendszerekkel (Child-Pugh és MELD vagy MELD-Na) hatékonyabbnak bizonyult (15). Ezzel szemben a NACSELD-csoport azt vallja, hogy a bonyolult modellekkel szemben a szervéltelenségek számának figyelembevétele elég ahhoz, hogy a rövid távú mortalitást pontosan meghatározzuk, legalábbis azon ACLF-es betegekben, ahol bakteriális fertőzés van jelen (12). Azaz a többszervi elégtelenség jelenléte az, ami meghatározza a szindróma kimenetelét. A pontrendszerek meghatározott időnként történő ismételt meghatározása hasznosabb az egyszerűnél, mind a prognózis, mind pedig a megfelelő kezelési mód kiválasztása szempontjából.

A CLIF-C ACLF Score és a hozzá hasonló pontrendszerek egyelőre nem tudni, hogy valóban prognosztikusak (azaz lehetővé teszik a korai felismerést és így a kimenetel befolyásolhatóvá válik) vagy csak tükrözik az eseményeket (jellemzik a halálhoz vezető folyamatot). Jelenleg hasznos segítséget jelenthetnek a fokozott obszerváció és az intenzív osztályos kezelés szükségességének elbírálásában (2. ábra), ugyanakkor önmagunkban nem alkalmasak arra, hogy a további aktív kezelés értelmetlensége kimondható lehessen.

Patogenezis

Az ACLF patogenetikai folyamatait leginkább a súlyos szepszisben szenvedő betegek klasszifikációjára kidolgozott PIRO-koncepció szerint lehet átfogóan áttekinteni, amely négy tényezőt vesz figyelembe:

- hajlamosító tényezőket,
- az infekció jellegét (kórokozó, lokalizáció),
- a szervezet gyulladásos válaszütemét és
- a kialakuló szervi diszfunkciókat valamint azok mértékét (8).

A hajlamosító tényezőket tekintve a CANONIC-tanulmányban az AD során azon cirrózisos betegekben, akikben ACLF alakult ki, fiatalabbak voltak és gyakoribb volt közöttük az alkoholos etiológia, összevetve azokkal, akikben nem alakult ki ACLF. Az ACLF progressziója ritkább volt a krónikus HCV-s betegekben. Alkoholos cirrózisban az ACLF kialakulása és a halálozás azonban független volt a kiváltó tényezőtől, ami arra utal, hogyha a szindróma kialakult, akkor annak súlyossága határozza meg a kimenetelt, nem pedig a kiváltó ok.

A kiváltó tényező(k) ismerete nem feltétele az ACLF diagnózisának felállításához. A CANONIC-tanulmányban az esetek 40%-ában nem volt azonosított kiváltó tényező. A bakteriális fertőzések az ACLF kialakulásban a legfontosabb és leggyakrabban azonosított kiváltó tényezőnek számítanak. A májcirrózisos betegek különösen fogékonyak a bakteriális fertőzésekre és azok súlyos lefolyására. Mind a veleszületett, mind pedig a szerzett immunrendszer károsodott, valamint azok zavara a májbetegség súlyosbodásával fokozódik (16). A májcirrózisos betegek kétszer gyakrabban halnak meg szepszisben, mint a nem cirrózisos betegek (17). A kórházi felvételek 40-50%-ában valamilyen bakteriális infekció áll a háttérben, továbbá

1. táblázat: Akut dekompenzáció miatt hospitalizált májbetegekre kidolgozott pontrendszerek CLIF-C Szervéltelenség Score (A), CLIF-C AD és CLIF-C ACLF Score (B)

A

Szerv - Paraméter	1	2	3
Máj – Bilirubin (μmol/L)	<103	103-204	≥205
Agy – HE ^a	0	1-2	3-4
Véralvadás – INR	<2,0	2,0-2,5	>2,5
Tüdő – PaO ₂ /FiO ₂	>300	300-201	≤200
SpO ₂ /FiO ₂	>357	357-215	≤214
Vese – Kreatinin (μmol/L)	<177	177-309	≥310
Keringés – MAP ^b (Hgmm)	≥70	<70	Vazopresszor igény

^a Hepatikus encephalopathia mértéke a West-Haven klasszifikáció szerint

^b Artériás középnyomás

A 3 pont minden szervrendszer esetén szervéltelenséget jelent, a vese kivételével, ahol már a 2 pont is.

HE: hepatikus encephalopathia, INR: nemzetközi normalizált ráta, paO₂: parciális oxigénnyomás, FiO₂: belélegzett levegő oxigén frakciója, spO₂: pulzoximetriával mért artériás oxigén szaturáció, MAP: artériás középnyomás

B

Score	Képlet
CLIF-C ADs ^a	$10^* [0,03^* \text{Életkor} + 0,66^* \text{Ln (Kreatinin mg/dl)} + 1,71^* \text{Ln(INR)} + 0,88^* \text{Ln (Fehérvérsejtszám)} - 0,05^* [\text{Na}]_{\text{szérum}} + 8]$
CLIF-C ACLFs ^a	$10^* [0,04^* \text{Életkor} + 0,33^* \text{CLIF-OFs} + 0,63^* \text{Ln (Fehérvérsejtszám)} - 2]$

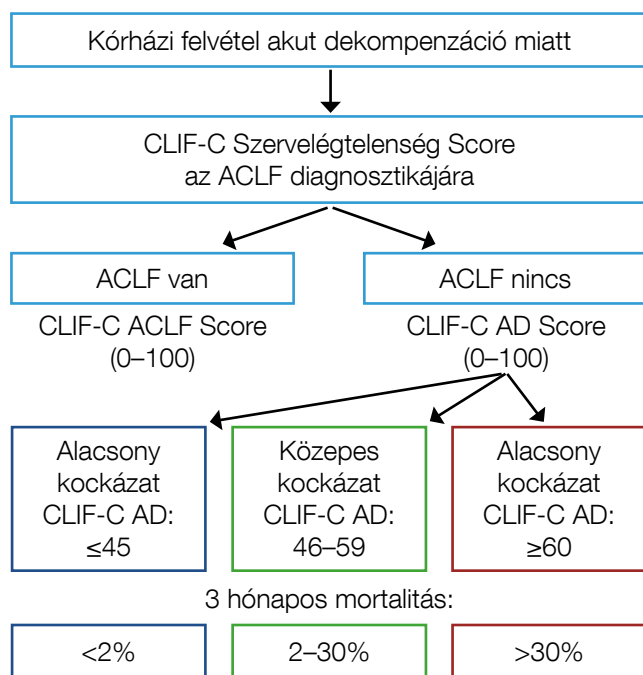
^a (0-100 pont), minél magasabb a pontszám, annál rosszabb a prognózis

CLIF-C: Chronic Liver Failure - Consortium, AD: akut decompensatio, ACLF: acute-on-chronic liver failure

a betegek mintegy 25%-ban alakulnak ki nozokomiális fertőzések. A leggyakoribb fertőzések a spontán bakteriális peritonitis, a pneumónia és a húgyuti infekció (2). A betegek 30%-a a felvételt követő 1 hónapon belül, még másik 30%-a 1 éven belül meghal az infekciót követően (1). Ezzel szemben a primeren nyelőcsővarix-ruptura miatt hospitalizált betegek túlélése jelentősen kedvezőbb. A mortalitás 20% alá csökkent, amely a korai endoszkópos ellátásnak, a gyógyszeres és szupportív kezelés fejlődésének köszönhető (18). Ennek fontos része volt az antibiotikum-profilaxis bevezetése, amelynek rutinszerű alkalmazása mellett mind a korai újravérzés, mind pedig a halálozás jelentős mértékben csökkent (19). Egyéb kiváltó tényezők a jelentős alkohol expozíciót követő alkoholos hepatitis, hipotenzió vagy kardiális elégtelenség következtében kialakuló iszkémiás májkárosodás vagy heveny A- és E-vírus hepatitis (főként Közép-Keleten vagy Ázsiában).

Az SIRS jelenléte fontos jellegzetessége az ACLF-nek. A CANONIC-tanulmányban a kórházi felvételkor emelkedett

2. ábra: Alkalmazási algoritmus az EASL-CLIF Consortium predikciós pontrendszerek szekvenciális használatához akut dekompenzáció (AD) miatt hospitalizált májcirrózis betegek esetén



Az AD miatt hospitalizált májcirrhotikus betegek felvételekor a CLIF-C Szervelégtelenség Score alkalmazandó elsőként. Amennyiben ez alapján ACLF igazolódik, szubintenzív/ intenzív osztályos kezelés szükséges. A beteg követése a CLIF-ACLF score naponta történő ismételt meghatározásával javasolt, amelynek segítségével lemérhető a kezelés hatékonysága illetőleg követhető a betegség lefolyása (progresszió vagy javulás). Amennyiben a betegnek nincs ACLF-je, akkor a CLIF-AD score az alkalmazandó. ≤45 pontszám esetén a beteg korai kórházi elbocsátása, míg >60 pontszám esetén nagy valószínűséggel progresszió, ACLF kialakulása, várható. Ez utóbbi beteget ezért szubintenzív/intenzív osztályon kell kezelni. A 45-60 pontszám közötti betegek kórházban, általános osztályon kezelendők.

fehérvérsejtszám független kockázati tényezője volt a halálozásnak és fontos elkülönítő jellegzetessége az ACLF-nek az egyszerű AD-tól. Az emelkedett fehérvérsejtszám az igazolt bakteriális infekció és az alkoholos hepatitis jelenlététől függetlenül is észlelhető volt, mint a gyulladás nem specifikus markere. A mortalitás a fehérvérsejtszám emelkedésével párhuzamosan nőtt.

A kóros immunválasz jellemző a szervelégtelenség kialakulását mutató májcirrótikus betegekre. A jelentős proinflammatorikus folyamatot és következményes szabadgyök-aktivációt egyrészt a bakteriális transzlokáció és infekció váltja ki (kórokozó-asszociált molekuláris mintázat – PAMP – ligandokon keresztül), másrészt a hepatocelluláris károsodással kapcsolatos steril mechanizmusok (16). Steril gyulladást az alkohol, sebészeti beavatkozás, különféle gyógyszerek vagy iszkémia/reperfúzió idéz elő. A sejtkárosodással összefüggő molekuláris mintázat (DAMP) a nekrotikus hepatocitákból származik és a PAMP ligandokhoz hasonlóan a szervezet mintázat felismerő receptorait aktiválja. A szisztémás proinflammatorikus citokin válasszal egyidejűleg illetőleg azt követően egy elhúzódó és túlméretezett kompenzatorikus antiinflammatorikus válasz is kialakul (CARS). Ebben az ún. immunparalízis időszakában a betegek kifejezetten fogékonyak másodlagos nozokomiális fertőzések kialakulásra.

Kezelés

Az ACLF-es betegek kezelésének intenzív osztályon kell történni és nem tér el jelentősen a nem cirrótikus betegeknél alkalmazottaktól. Magában foglalja a kiváltó tényező azonosítását, és annak mielőbbi eliminálását. Bakteriális fertőzés gyanúja esetén korai és megfelelő antibiotikum-kezelés indítása szükséges. Szeptikus sokkos májcirrótikus betegeknél is igazolták, hogy a hipotenzió kialakulását követően az antibiotikum-kezelés indításának minden egyes órával történő késése progresszív módon emelte a mortalitást, hasonlóképpen, ha ez első alkalmazott antibiotikum nem volt megfelelő. A kezelés során a mikrocirkulációs zavar és a szöveti hipoxia megszüntetése elsődleges. A metabolikus eltérések és a hemodinamikai stabilitás mielőbbi helyreállítása a cél, a megfelelő táplálás és az elégtelenül működő szerv(ek) egyidejű támogatásával. A betegek egy jelentős részében az intenzív szupportív kezelés önmagában elegendő a szervek működésének helyreállításához és a májműködés kompenzálódásához. Újabban több közlés számolt be a granulocita-koloniasztimuláló faktor (G-CSF) kedvező hatásáról ACLF-es betegeknél, amely a CD34+ hepatikus őssejtek mobilizálása révén a máj regenerációs folyamatait segítik elő. Az egy hónapon át tartó kezelés mellett ritkábban alakult ki veselégtelenség, szepszis és bakteriális infekció, valamint a betegek túlélése is szignifikánsan jobb volt (20–22). Mesenchymális őssejt-transzfúziójával szerzett tapasztalatokról eddig egy munkacsoport számolt be és hasonlóan a G-CSF-kezeléshez ők is a túlélés javulását találták HBV-reaktiváció okozta ACLF-es betegeknél (23).

A különféle biológiai és nem biológiai extrakorporális májpótló kezeléssel történő eddigi próbálkozások ACLF-

ben, de szerepük kérdéses, mert a túlélést nem javították (24, 25). Ugyanakkor a betegek bizonyos csoportja számára jótékony lehet (pl. májtranszplantációig történő stabilizálás), így a tanulmányok is erre próbálnak inkább összpontosítani.

A májtranszplantáció, mint kezelési lehetőség ACLF-ben elsősorban azon betegek számára lehet elérhető, akiket már az akut rosszabbodást megelőzően várólistára helyeztek és az ACLF kórlefolyása során nem lép fel ellenjavallat (súlyos agyödéma, intracranialis vérzés, szepszis, gépi lélegeztetés és hemodinamikai instabilitás). Ugyanakkor megfelelően kiválasztott betegcsoport esetén a májtranszplantáció eredményes kezelési lehetőség lehet (26). Kortikoszteroid rezisztens akut alkoholos hepatitiszes betegek esetén igen jó transzplantációs túlélési eredményekről számoltak be, hasonlóképpen a CANONIC-tanulmányban is. Ez utóbbiban 28 napon belül a betegek 9%-a, míg 90 napon belül a 15%-a került májtranszplantációra. ≥ 3 szerv elégtelensége esetén a transzplantáció nélküli túlélés 20%, míg májtranszplantációval 80% volt. ACLF-ben a sürgősségi májtranszplantációra történő kiválasztás kritériumainak meghatározása és annak időzítése azonban még további vizsgálatokat igényel. Az ACLF-et túlélő és az intenzív osztályról elbocsájtott betegek gyorsított transzplantációs kivizsgálása indokolt, mivel az ACLF-es epizód a középtávú mortalitás fontos kockázati tényezője.

Rövidítések:

- ▶ ACLF: acute-on-chronic liver failure, krónikus májbetegségekre rakódott akut májelégtelenség
- ▶ AD: akut dekompenzáció
- ▶ CARS: kompenzatorikus antiinflammatorikus válasz
- ▶ HBV: hepatitis B-vírus
- ▶ INR: nemzetközi normalizált ráta
- ▶ SIRS: szisztémás gyulladásos válasz szindróma

Következtetések

Az ACLF egyre gyakrabban felismert, újraértelmezett klinikai entitás májcirrózisban. Az elmúlt években a kórkép patogenetikai folyamatainak és a szervelégtelenség kialakulásának mechanizmusai, valamint a lehetséges kezelési lehetőségek a hepatológia érdeklődésének fókuszába kerültek. További adatok szükségesek azonban az ACLF pontos definíciójának megalkotásához és hatékony prognosztikus pontrendszer kidolgozásához. A jövőbeli kezelési irányelveknek pedig a kezelés szempontjából különböző csoportokat meg kell határozniuk. Kik azok, akik sürgős májtranszplantációt igényelnek, vagy akiknek javulása az intenzív szupportív ellátástól önmagától is várható. Kik azok, akik számára előnyös a májpótló kezelés vagy a májregeneráló kezelés, illetve mikor nem várható javulás a további kezeléstől.

Irodalom

1. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246–1256.
2. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310–1324.
3. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; 54: 718–725.
4. Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J, et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int* 2012; 32: 603–611.
5. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453–471.
6. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 269–282.
7. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 165–169.
8. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336–1348.
9. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, Arroyo V, Lin H-C, et al. Toward an Improved Definition of Acute-on-Chronic Liver Failure. *Gastroenterology* 2014; 147: 4–10.
10. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1261–1269.
11. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426–1437.
12. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014; 60: 250–256.
13. Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet* 2015; 386: 1576–1587.

14. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichai P, Habouchi H, Castaing D, et al. Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an Intensive Care Unit. *J Hepatol* 2012; 56: 95–102.
15. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Gines P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014; 61: 1038–1047.
16. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014; 61: 1385–1396.
17. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: Analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003; 124: 1016–1020.
18. Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2109–2117.
19. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655–1661.
20. Garg V, Garg H, Khan A, Trehanpati N, Kumar A, Sharma BC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34 + cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012; 142: 505–512.
21. Singh V, Sharma AK, Narasimhan RL, Bhalla A, Sharma N. Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Severe Alcoholic Hepatitis : A Randomized Pilot Study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1417–1423.
22. Duan X, Liu F, Tong J, Yang H, Chen J, Liu X, et al. Granulocyte-colony stimulating factor therapy improves survival in patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure. 2013; 19: 1104–1110.
23. Shi M, Zhang Z, Xu R, Lin H, Fu J, Zou Z, et al. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients. *Stem Cells Transl Med* 2012; 1: 725–731.
24. Kribben A, Gerken G, Haag S, Rosenthal SH, Treichel U, Betz C, et al. Effects of Fractionated Plasma Separation and Adsorption on Survival in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Gastroenterology* 2012; 142: 782–789.
25. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology* 2013; 57: 1153–1162.
26. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015; 62: 243–252.